
Snežana Knežević^{1,2}, Jelena Milašinović³, Roksanda Stojanović³,
Dragana Savić³, Jelena Markulić³

PLUĆNE MANIFESTACIJE NEUROFIBROMATOZE TIP 1 – PREGLED LITERATURE

Sažetak: Uvod/Cilj: Neurofibromatoza tip 1 je autozomno dominantno oboljenje, čije su plućne manifestacije nedovoljno prepoznate u kliničkoj praksi. Dosadašnji pregledi fokusirali su se na difuznu plućnu bolest i plućnu arterijsku hipertenziju i nisu obuhvatali širi spektar komplikacija, niti objasnili odnos difuzne plućne bolesti i pušenja. Cilj ovog preglednog rada je sinteza literature, identifikacija suprotstavljenih stavova i formulisanje preporuka za kliničku praksu. **Metodi:** Pretražene su baze PubMed i Google Scholar za period 2016–2026. Uključene su kohortne studije, pregledi literature i prikazi slučajeva, i analizirani prema metodološkoj strogosti i kliničkoj relevantnosti. **Rezultati:** Identifikovano je šest kliničkih kategorija plućnih manifestacija neurofibromatoze tip 1. Difuzna plućna bolest se javlja kod 10–20% odraslih pacijenata i potvrđena je kao primarni genetski entitet koji pušenje modifikuje, ali ne uzrokuje. Kod plućne arterijske hipertenzije petogodišnje preživljavanje je ispod 50% i ograničen je odgovor na standardnu terapiju. Spontani pneumotoraks je nedovoljno prepoznat kao inicijalna manifestacija bolesti. Intratorakalne meningocele, vaskularne komplikacije i neurofibromi sa malignom alteracijom dopunjuju manifestacije bolesti, koje prethodni radovi nisu sistematski obuhvatali. **Zaključak:** Plućne manifestacije neurofibromatoze tip 1 su prognostički značajnije nego što je tradicionalno opisano. Preporučuje se evaluacija primenom multislajsne kompjuterizovane tomografije pluća, spirometrije, merenja difuzijskog kapaciteta pluća i ehokardiografije. Multidisciplinarni pristup je ključan za pravovremenu dijagnozu i optimalnu dijagnostiku i lečenje ovih pacijenata.

Ključne reči: neurofibromatoza tip 1, neurofibrom, bolest pluća, intersticijska bolest pluća, plućna hipertenzija

¹ Snežana Knežević, Akademija strukovnih studija Politehnika, Katedra za medicinske nauke, Beograd, Srbija, E-mail: lesta59@yahoo.com

² Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet za hotelijerstvo i turizam, Vrnjačka banja, Srbija

³ Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija

Uvod

Neurofibromatoza tip 1 (NF1), poznata i kao Recklinghausenova bolest, autozomno je dominantno oboljenje koje se javlja sa incidencom 1:2.500–3.000 živorođenih, podjednako kod oba pola i u svim etničkim grupama [1]. Uzrokovana je gubitkom funkcije NF1 tumor-supresorskog gena na hromozomu 17q11.2, koji kodira neurofibromin, negativni regulator signalnog puta RAS/MAPK, koji kontroliše rast, deobu i preživljavanje ćelija [1]. Klinička slika je raznovrsna čak i unutar iste porodice, premda se bolest ispoljava gotovo u potpunosti do pete godine života; u 30–50% slučajeva nastaje novom, de novo, mutacijom, bez opterećene porodične anamneze [1]. Najvažnija prognostička posledica ove raznovrsnosti jeste skraćeno očekivano trajanje života obolelih, u proseku za deset godina u odnosu na opštu populaciju, koje se pretežno pripisuje povišenom riziku od malignih tumora i vaskularnih komplikacija [2].

Karakteristična klinička slika NF1 koju lekari prepoznaju obuhvata kafe-au-lait mrlje, Lisch nodule dužice, aksilarno i ingvinalno pegavičenje, kutane i pleksiformne neurofibrome, gliom optičkog nerva i koštane displazije [1, 3]. Ipak, sistemske manifestacije NF1, koje zahvataju kardiovaskularni, endokrini, gastrointestinalni i respiratorni sistem, ostaju nedovoljno prepoznate u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a upravo one često određuju ishod bolesti [1, 3, 4, 5]. Plućne manifestacije NF1 pri tome su posebno nedovoljno zastupljene: javljaju se kod 10–20% odraslih pacijenata, ali lekari često ne razmišljaju o njihovom postojanju, sve dok bolest ne dosegne uznapredovali stadijum [2, 3].

Bolest zahvata pluća i grudni koš na nekoliko patofiziološki različitih načina. Difuznu plućnu bolest, udruženu sa neurofibromatozom (engl. Neurofibromatosis-associated Diffuse Lung Disease, NF-DLD), karakterišu cistično-emfizematozne promene u gornjim plućnim lobusima i bazalnom fibroznom retikulacijom. NF-DLD je opisana u više kohortnih studija i prikazima slučajeva i predmet je aktivne naučne rasprave, da li nastaje kao primarna genetska manifestacija ili kao posledica pušenja [3, 6, 7]. Plućna arterijska hipertenzija (PAH), povezana sa NF1, klasifikovana u grupu 5 Svetske zdravstvene organizacije (SZO), ima petogodišnje preživljavanje ispod 50% i ograničen odgovor na standardnu vazodilatatornu terapiju, što je čini najtežom plućnom komplikacijom [2, 6]. Pored ovih, dobro istraženih entiteta, savremeni naučni radovi kontinuirano proširuju spektar manifestacija bolesti. Pregledom literature identifikovani su i spontani pneumotoraks, kao inicijalna ili rekurentna manifestacija NF1 [8–13], neurofibromi grudnog koša sa rizikom za malignu alteraciju u tumor ovojnice perifernih nerava (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, MPNST) [14–16], meningocele, koje prodiru u grudni koš i koje diferencijalno dijagnostički treba da se razmatraju u odnosu na pleuralni izliv [17–19] i aneurizme interkostalnih arterija sa hemotoraksom [20, 21].

Podaci o ovim manifestacijama su oskudni u literaturi, dostupne studije su mahom sprovedene u jednom centru i na malim uzorcima, a saznanja se dopunjuju prikazima slučajeva koji opisuju sve širi klinički spektar [2, 3, 6, 7]. Fragmentiranost saznanja i aktivna naučna rasprava o samostalnosti NF-DLD kao kliničkog entiteta stvorili su potrebu za sintezom dostupnih dokaza u literaturi. Cilj ovog preglednog rada je sistematizacija i analiza savremene literature o plućnim manifestacijama NF1, identifikacija suprotstavljenih stavova i formulisanje preporuka za kliničku praksu zasnovanih na dostupnim naučnim dokazima.

Materijal i metode

Pregled literature izvršen je pretraživanjem baza PubMed i Google Scholar za period 2016–2026, uz uključivanje starijih seminalnih studija kada su bile neophodne za razumevanje predmeta aktivne naučne rasprave. Korišćeni termini su “neurofibromatosis type 1”, “NF1”, “pulmonary manifestations”, “diffuse lung disease”, “pulmonary hypertension NF1”, “intrathoracic neurofibroma”, “NF1 lung cysts”, “spontaneous pneumothorax NF1”, “intrathoracic meningocele NF1”, “NF1 vascular complications”, “von Recklinghausen lung” i “MPNST thoracic”.

Pretragom je inicijalno identifikovano 86 radova. Kriterijumi uključivanja obuhvatali su radove na engleskom, francuskom i srpskom jeziku koji opisuju plućne manifestacije NF1, uključujući kohortne studije, pregledne radove i prikaze slučajeva objavljene u recenziranim časopisima. Kriterijumi isključivanja bili su radovi koji se bave isključivo vanplućnim manifestacijama NF1, konferencijski apstrakti, pisma uredništvu i radovi bez dostupnog punog teksta. Studije su ocenjivane prema metodološkoj strogosti, veličini uzorka i relevantnosti. Nakon pregleda naslova i apstrakta isključeno je 42 rada, budući da nisu opisivali plućne manifestacije NF1, i 11 radova bez dostupnog punog teksta. Selekcijom je obuhvaćeno 33 relevantna rada. Rezultati su prikazani tabelarno u tri kategorije: kohortne studije i pregledni radovi, prikazi slučajeva grupisani po kliničkim kategorijama i diferencijalna dijagnoza ostalih cističnih/parenhimskih plućnih bolesti.

Rezultati

Pregledom literature identifikovano je šest kliničkih kategorija plućnih manifestacija NF1: difuzna plućna bolest (NF-DLD), plućna arterijska hipertenzija (PAH), spontani pneumotoraks, intratorakalni neurofibromi i MPNST, intratorakalne meningocele i vaskularne komplikacije.

Tabela 1 prikazuje kohortne studije, preglede literature i seriju slučajeva koji čine osnovu savremenog razumevanja plućnih manifestacija NF1. Dominiraju retros-

pektivne kohortne studije sa relativno malim uzorcima iz jednog centra, što odražava retkost same bolesti. Ključni zajednički nalaz kohortnih studija jeste prisustvo parenhimskih promena kod 14–43% pacijenata sa NF1, uz konzistentan obrazac apikalne cistično-emfizematozne bolesti i bazalne fibrozne retikulacije.

Tabela 1. Pregled radova o plućnim manifestacijama NF1

Autor, godina	Vrsta rada	N	Populacija i metod	Nalazi i zaključak
Reviron-Rabec i sar., 2016 [2]	Pregled literature	-	Odrasli sa NF1; pregled PubMed literature; fokus na svim plućnim komplikacijama	Sveobuhvatan opis NF-DLD, PAH, spontanog pneumotoraksa, intratorakalnih tumora i meningocela. PAH nosi lošu prognozu; MEK inhibitori.
Alves Júnior i sar., 2019 [3]	Pregled literature	-	Svi uzrasti; pregled PubMed/Scopus; fokus na plućnim manifestacijama NF1	NF-DLD: apikalne ciste i bule + bazalna retikulacija. RAS/MAPK ključan mehanizam; NF1 pojačava osetljivost pluća na cigaretni dim; CT metoda izbora.
Alves Júnior i sar., 2021 [22]	Retrospektivna kohortna studija	88	Odrasli sa NF1; jedan centar, Brazil; MDCT toraksa	Parenhimske promene kod 42%: ciste, bule, emfizem, GGO, bazalna retikulacija. MDCT superioran nad radiografijom; bez korelacije cista sa pušenjem – potvrđuje samostalnost NF-DLD.
Spinnato i sar., 2019 [23]	Retrospektivna studija	14	Deca sa NF1, Italija; uzrast 3–17 god.; MDCT pluća	Cistične i emfizematozne promene kod 6/14 (43%) nepušača; apikalna predominacija. Naj snažniji dokaz da pušenje nije uzrok NF-DLD; rani skrining MDCT opravdan.
Wang i sar., 2022 [24]	Pregledni rad sa radiološkim atlasom	-	Svi uzrasti; MDCT, MR, PET/CT; fokus na radiološkim manifestacijama NF1	Prikazani: intratorakalni neurofibromi, NF-DLD, paravertebralne mase, meningocela. MR i MDCT komplementarne metode; radiolog mora poznavati kompletni spektar torakalnih manifestacija NF1.
Ilić i sar., 2016 [25]	Serijski slučajevi	5	Odrasli sa NF1, Srbija; HRCT pluća; prikaz parenhimskih promena	Emfizem, ciste, GGO; jedan slučaj sa PAH. HRCT superioran nad konvencionalnom radiografijom; potvrđuje NF-DLD kao klinički entitet – srpska literatura.
Jutant i sar., 2020 [6]	Multicentrična prospektivna studija	58	Odrasli sa NF1 + PAH; 7 referentnih PAH centara, Francuska	PAH nastupa kasno (5–6. decenija), ženski pol (76%), visoki mPAP, NSIP obrazac. Ograničen odgovor na standardnu vazodilatatornu terapiju; 5-god. preživljavanje < 50%; rana transplantacijska procena neophodna.

Autor, godina	Vrsta rada	N	Populacija i metod	Nalazi i zaključak
Avanesov i sar., 2021 [7]	Retrospektivna kohortna studija	71	Odrasli sa NF1; jedan centar, Hamburg; MDCT + PET/CT; podgrupe po pušačkom statusu	Ciste 14%, emfizem 35%, kombinirano 8%. Centrolobularni emfizem korelira sa pušenjem, cistične promene – ne. NF-DLD nezavisna od tipa NF1 mutacije; MDCT obavezan u praćenju.

Napomena: NF1 – neurofibromatoza tip 1; NF-DLD – difuzna plućna bolest; PAH – plućna arterijska hipertenzija; MDCT – multislajсна kompjuterizovana tomografija; HRCT – CT visoke rezolucije; MR – magnetna rezonanca; GGO – ground-glass opacity; NSIP – nespecifična intersticijska pneumonija; mPAP – srednji pritisak u plućnoj arteriji; MEK – mitogen-activated protein kinaze

Tabela 2 prikazuje prikaze slučajeva grupisane u šest kliničkih kategorija, koji ilustruju klinički spektar plućnih manifestacija NF1 izvan NF-DLD i PAH. Posebno su vredni prikazi koji dokumentuju pleuroparenhimsku fibroelastozu, do tada neopisanu komplikaciju (Nainani, 2025) kao drugi slučaj u svetskoj literaturi, kao i prikazi koji ukazuju na NF1 kao uzrok spontanog pneumotoraksa dijagnostikovanog pre manifestacija same NF1 (Lorentzen, 2021).

Tabela 2. Prikazi slučajeva plućnih manifestacija NF1 po kliničkim kategorijama

Autor, godina	Pacijent i klinička prezentacija	Tretman	Ishod / Klinički značaj
Spontani pneumotoraks			
Sherfinski & Cooper, 2022 [8]	M., 34 god. Apikalne bule; prethodni bleb repair u adolescenciji; NF-DLD	Hirurška intervencija	Recidiv pn. 20 god. nakon prvog; NF-DLD progredirajući tok; važnost dugoročnog praćenja
Lorentzen i sar., 2021 [9]	Odrasli, M. Apikalne bule i ciste; NF-DLD; pn. kao inicijalna klinička prezentacija	Drenažna tuba; pleurodeza	Dijagnoza NF1 postavljena tek zbog pn.; upozorava na NF1 u dif. dijagnozi pneumotoraksa
Paoloni-Giacobino i sar., 2024 [11]	Odrasli. Cistične lezije; rekurentni pn.; nova NF1 kauzativna mutacija	Konzervativno + praćenje	Proširenje genotip-fenotip korelacija za pn. u NF1; jedinstven genetski doprinos
Simamora i sar., 2026 [12]	Odrasli, M. Bilateralne ciste i bule; NF-DLD; drenažna tuba bez reekspanzije pluća	Pleurodeza	Perzistentni pneumotoraks kao komplikacija NF-DLD; poseban terapijski izazov

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)			
Santos & Pereira, 2022 [26]	Odrasli, Ž. Proširene PA, desnostr. opterećenje, visoki PAP; bez teže parenhimske bolesti	Trojna oralna PAH terapija (ERA + PDE5i + prostanoid)	Bez odgovora na trojnu terapiju; upućena na transplantaciju; ilustruje lošu prognozu PAH-NF1
Yagi i sar., 2025 [27]	Odrasli. PAH bez značajne parenhimske bolesti; visoki PAP na ehokardiografiji; nova NF1 mutacija	PAH specifična terapija	Vaskularni mehanizam PAH nezavisno od parenhimske bolesti; nova NF1 mutacija
Difuzna plućna bolest (NF-DLD)			
Nainani i sar., 2025 [28]	M., 28 god. Subpleuralna fibroelastoza (PPFE) gornjih lobusa; bilateralne ciste; rekurentni pn.	Intervencija pn.; procena za transplantaciju	PPFE – samo 2. slučaj u svetskoj literaturi kao komplikacija NF1; transplantacijska lista
Sarkar i sar., 2024 [29]	Stariji, M. Bilateralne ciste, emfizem, bule, bazalna retikulacija; superponirana bakterijska pneumonija	ATB terapija; HRCT kontrola	NF-DLD kao dijagnostička zamka uz pneumoniju; ilustruje povezanost pušenja i NF-DLD
Intratorakalni tumori i MPNST			
Zhang i sar., 2021 [14]	Odrasli. Gigantska MPNST masa posteriornog medijastinuma; benigni neurofibromi površinski	Hirurška resekcija	Simultana maligna i benigna komponenta; MPNST resektabilan; bez recidiva kratkoročno
Pascoe i sar., 2019 [15]	Odrasli. Medijastinalna pleksiformna masa + endobronhijalni neurofibromi; kompresija bronha	Bronhoskopska intervencija; hirurška evaluacija	Endobronhijalni neurofibromi – retka i specifična manifestacija NF1; bronhoskopija neophodna
Laatfa & Lachraf, 2025 [16]	M., 13 god. Medijastinalna masa + multiple cistične lezije oba plućna krila	Hirurška resekcija (intraop. komplikacija)	Letalni intraoperativni ishod; upozorenje na intratorakalno zahvatanje NF1 u pedijatriji
Petković i sar., 2022 [30]	Odrasli. CT: MPNST butine + plućne metastaze bilateralno + slezina + mozak	Hemioterapija; palijativno	MPNST NF1 sa multiorganskim metastazama; letalni ishod
Intratorakalne meningocele			
Chen i sar., 2024 [17]	Odrasli. Bilateralne intratorakalne meningocele; inicijalno zamenjene za pleuralni izliv	Konzervativno	MR kičmenog kanala ključan za dijagnozu; biopsija kontraindikovana – rizik likvorske fistule

Autor, godina	Pacijent i klinička prezentacija	Tretman	Ishod / Klinički značaj
Elsayed i sar., 2022 [19]	Odrasli. Cistična intratorakalna masa; MR + histopatološka verifikacija	Hirurška resekcija; histološka analiza	Jedina histopatološki verifikovana serija meningocela u NF1; MR diferencijalnodijagnostički ključan
Vaskularne komplikacije			
Panesar i sar., 2024 [20]	Odrasli, M. Akutni hemotoraks; CTA: aneurizma interkostalne arterije	Hirurška hemostaza; drenažna tuba	Hemotoraks kao prezentacija NF1 vaskulopatije; vaskularne komplikacije NF1 nedovoljno prepoznate
Kanda i sar., 2026 [21]	Odrasli. CTA: ruptura aneurizme interkostalne arterije; pacijent na sunitinibu za GIST	Endovaskularni tretman	Sunitinib kao precipitirajući faktor rupture; NF1 vaskulopatija + GIST – složena klinička interakcija

Napomena: NF-DLD – difuzna plućna bolest; PAH – plućna arterijska hipertenzija; PPFE – pleuroparenhimska fibroelastoza; MPNST – maligni tumor ovojnice perifernih nerava; GIST – gastrointestinalni stromalni tumor; ERA – antagonisti endotelinskih receptora; PDE5i – inhibitori fosfodiesteraze 5; CTA – CT angiografija; PA – plućne arterije; PAP – pritisak u plućnoj arteriji; pn. – pneumotoraks; M – muški; Ž – ženski; MR – magnetna rezonanca.

Tabela 3 prikazuje diferencijalnu dijagnozu NF-DLD u odnosu na ostale cistične i parenhimske plućne bolesti. NF-DLD se razlikuje od ostalih navedenih entiteta kombinacijom apikalnih cista i bula sa bazalnom retikulacijom, uz prisutne kliničke znake NF1, bez specifičnog biološkog markera koji bi je jednoznačno potvrdio.

Tabela 3. Diferencijalna dijagnoza NF-DLD i ostalih cističnih/parenhimskih plućnih bolesti

Bolest	CT distribucija cisti	Demografija	Dijagnostički marker	Razlika od NF-DLD
NF-DLD (NF1)	Apikalne ciste i bule; centrolobularni emfizem; bazalna retikulacija	Oba pola; 5. decenija; češće pušači	Klinički znaci NF1: kafe-au-lait mrlje, neurofibromi, Lisch noduli	Referentna bolest; dijagnoza se zasniva na kliničkim znacima NF1, uz tipičan CT nalaz; nema specifičnog biološkog markera

LAM	Difuzne, uniformne, okrugle ciste; ravnomerna distribucija kroz oba plućna krila	Žene fertile dobi; asocijacija sa TSC	Mutacija TSC1/ TSC2; eleviran VEGF-D; ekstraplućni LAM	Nema polne predilekcije u NF1; ciste apikalne i neuniformne; bez TSC mutacije i VEGF-D elevacije
PLCH	Gornji lobusi; bizarno oblikovane ciste uz nodule; noduli dominiraju rano	Muški pol predominira; pušači > 95%	CD1a+ Langerhans ćelije na BAL-u ili biopsiji	Gotovo isključivo vezan za pušenje; noduli rano u toku bolesti; klinički znaci NF1 odsutni; CD1a negativno u NF1
BHD sindrom	Subpleuralne, bazalne, eliptične ciste; bez apikalne predominacije	Oba pola; autozomno dominantno nasleđivanje	Mutacija FLCN gena; fibrofolukulomi kože; asocijacija sa renalnim karcinomom	Ciste bazalne i subpleuralne, za razliku od apikalnih u NF1; kožne lezije različite; potvrda genetskom analizom
Emfizem (pušački)	Centrolobularni (gornji lobusi) ili panacinaran; bez pravih zidova cista	Pušači; starija životna dob	Spirometrija: opstruktivni poremećaj; odsustvo zidova cista na CT	Nema pravih zidova cista za razliku od NF-DLD; pušenje je konfundirajući faktor u NF1
LIP	Perivaskularne ciste i GGO; difuzna distribucija	Žene; autoimune bolesti (Sjögren, SLE); HIV infekcija	Hipergamaglobulinemija; biopsija: difuzna limfocitna infiltracija intersticijuma	Perivaskularno raspoređena, za razliku od apikalnih cisti u NF1; klinički znaci NF1 odsutni; autoimuna ili infektivna podloga
Intratorakalna meningocela	Paravertebralna glatka cistična masa; nije parenhimska promena	Odrasli sa NF1; asocijacija sa skoliozom i koštanim displazijama	MR: konekcija sa spinalnim kanalom; CSF signal na difuzionom MR	Nije parenhimska bolest pluća; MR kičmenog kanala dijagnostički ključan; biopsija kontraindikovana – rizik likvorske fistule

Napomena: NF-DLD – difuzna plućna bolest asocirana sa NF1 (referentna bolest, bold); LAM – limfangioleiomiomatoza; PLCH – plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija; BHD – Birt-Hogg-Dubé sindrom; LIP – limfocitna intersticijska pneumonija; CT – kompjuterizovana tomografija; GGO – ground-glass opacity; BAL – bronhoalveolarna lavaža; VEGF-D – vaskularni endotelni faktor rasta D; FLCN – folikulin gen; TSC – tuberozna skleroza; CSF – cerebrospinalni likvor; MR – magnetna rezonanca; SLE – sistemski eritemski lupus

Diskusija

Ovaj pregledni rad sistematizuje plućne manifestacije neurofibromatoze tip 1, ispituje patofiziološke osnove i ključna nerazrešena pitanja, pre svega odnos difuzne plućne bolesti i pušenja, i predlaže dijagnostičko-terapijski pristup zasnovan na dostupnim dokazima.

Patofiziološke osnove plućnih manifestacija NF1

Gubitak funkcije neurofibromina dovodi do hiperaktivacije signalnog puta RAS/MAPK u tkivima bogatim ovim proteinom, neuronima, Schwann ćelijama i mezenhimalnim ćelijama pluća [1, 3]. Posledična nekontrolisana proliferacija mezenhimalnih ćelija plućnog intersticijuma rezultuje patološkom depozicijom kolagena, destrukcijom alveolarnih pregrada i cistično-emfizematoznim promenama, ali i fibroznom retikulacijom u bazalnim delovima pluća [3]. Paralelno, isti mehanizam u zidovima plućnih arteriola, proliferacija intimalnih i glatkomišićnih ćelija, uzrokuje PAH čak i bez teže parenhimske bolesti, što su dokumentovali Jutant i sar. na 58 pacijenata sa PAH-NF1, od kojih je trećina imala minimalnu parenhimsku bolest, ali tešku hemodinamsku kompromitovanost [6]. Avanesov i sar. su na 71 pacijentu multislajsnom kompjuterizovanom tomografijom (MDCT) potvrdili da se cistične promene javljaju nezavisno od specifičnog tipa NF1 mutacije i sugerisali su da je gubitak bilo koje funkcionalnosti neurofibromina dovoljan za razvoj plućnog fenotipa [7].

Pored ovih primarnih mehanizama, NF1 vaskulopatija zahvata i srednje i velike krvne sudove, uzrokujući aneurizme interkostalnih arterija sa potencijalnim hemotoraksom, što ilustruju prikazi Panesara i sar. (2024) i Kande i sar. (2026) [20, 21]. Intratorakalne meningocele nastaju protruzijom arahnoidnih cisti kroz proširene intervertebralne otvore, posledica mezodermalne displazije izazvane NF1 i mogu biti pogrešno dijagnostikovane kao pleuralni izliv ili tumorske mase [17, 18, 31].

NF-DLD kao samostalni klinički entitet

Predmet aktivne naučne rasprave ostaje pitanje da li je NF-DLD primarni entitet uzrokovan genetskim defektom ili je posledica pušenja [3, 29]. Sarkar i sar. (2024), u prikazu slučaja starije muške osobe sa NF-DLD i pneumonijom, navode da je NF-DLD kao zaseban entitet bio osporavan i često pripisivan pušenju [29]. Aziz i sar. (2025) dokumentuju karakterističan CT nalaz cistično-emfizematozne bolesti kod NF1 i naglašavaju da je pušenje konfauding faktor koji može pogoršati ili maskirati NF-specifične promene [32].

Tri nezavisne linije dokaza u prilog samostalnosti NF-DLD su: Alves Júnior i sar. (2019) dokumentuju karakterističan CT nalaz NF-DLD u 6 asimptomatskih

nepušača [3]; studija Massara i Katza utvrdila je odsustvo pigmentiranih makrofaga, histološki marker pušačke bolesti pluća u plućnom tkivu NF1 pacijenata sa difuznim promenama; Avanesov i sar. (2021) u kohortnoj studiji na 71 pacijentu pokazali su da je jedini parametar statistički povezan sa pušenjem bio centrolobularni emfizem, dok su cistične lezije bile nezavisne od pušačkog statusa [7]. Aktuelni konsenzus, koji prihvataju Alves Júnior (2019) i Reviron-Rabec i sar. (2016), glasi da je NF-DLD primarno uzrokovana NF1, a pušenje ubrzava progresiju i povećava rizik od komplikacija, ali nije osnovni uzrok promena [2, 3].

Spinnato i sar. (2019) su u pedijatrijskoj kohortnoj studiji na 14 dece uzrasta 3–17 godina dokumentovali cistično-emfizematozne promene kod 6/14 (43%) koja nisu pušači, čime su pružili možda najsnažniji dokaz u prilog primarne NF1 etiologije NF-DLD [23]. Ovaj nalaz je posebno važan jer eliminiše mogućnost pušenja kao uzroka u pedijatrijskoj populaciji.

Plućna arterijska hipertenzija

PAH u NF1 se u patofiziološkom smislu razlikuje od idiopatske PAH grupe 1 jer je uzrokovana RAS/MAPK-posredovanom proliferacijom intimalnih i glatko-mišićnih ćelija plućnih arteriola, a ne primarnim postojanjem receptora koštanog morfogenetskog proteina tipa [2, 6]. Jutant i sar. (2020) u multicentričnoj studiji na 58 pacijenata sa PAH-NF1 dokumentuju da relativno kasno nastaje (u 5–6. deceniji), predominaciju ženskog pola (76%), tešku hemodinamsku disfunkciju i petogodišnje preživljavanje ispod 50% [6]. Santos i Pereira (2022) prikazuju slučaj pacijentkinje kod koje trojna oralna terapija PAH nije postigla terapijski odgovor [26]. Yagi i sar. (2025) opisuju PAH sa novom NF1 mutacijom i naglašavaju vaskularni mehanizam koji nastupa nezavisno od stepena parenhimske bolesti [27]. Reviron-Rabec i sar. (2016) preporučuju ranu procenu za eventualnu transplantaciju pluća [2]. MEK inhibitori (selumetinib, mirdametinib) predstavljaju potencijalni pravac budućih istraživanja, za koji trenutno nema dovoljno kliničkih dokaza u lečenju NF1-povezane plućne hipertenzije.

Spontani pneumotoraks

Spontani pneumotoraks, kao manifestacija NF-DLD, zastupljen je u novijoj literaturi daleko više nego što su prethodni pregledni radovi prikazivali. Prikazi slučajeva iz perioda 2021–2026. dokumentuju različite kliničke scenarije, pneumotoraks kao inicijalnu prezentaciju NF1 [9], primarni spontani pneumotoraks kod mladog pacijenta [10], rekurentni pneumotoraks sa novom NF1 mutacijom [11], perzistentni pneumotoraks kao terapijski izazov [12] i retke uzroke spontanog pneumotoraksa [13]. Ovaj entitet treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu svakog spontanog pneumotoraksa, posebno kod mlađih pacijenata, jer NF1 nekada može biti dijagnostikovana na osnovu ove komplikacije.

Intratorakalni tumori i MPNST

Intratorakalni pleksiformni neurofibromi prezentuju se kao paravertebralne mase u posteriornom medijastinumu, ali mogu imati i endobronhijalnu ekstenziju [15], proširiti se u plućni parenhim [31] ili se prezentovati kao gigantske tumorske mase [14]. Maligna transformacija u MPNST javlja se kod 8–13% pacijenata sa pleksiformnim neurofibromima i ima lošu prognozu. Prikaz slučaja autora Petković i sar. (2022) ilustruje MPNST butine sa plućnim, spleničnim i moždanim metastazama sa letalnim ishodom [30]. Prikaz slučaja Laatse i Lachrafa (2025), letalni intraoperativni ishod kod 13-godišnjeg deteta sa medijastinalnom masom i cističnim lezijama, pokazuje manifestaciju NF1 kod pedijatrijskih pacijenata [16]. NF1 vaskulopatija zahvata i neurofibrome, što ponekad uzrokuje teška vaskularna krvarenja, kao kod izolovanog neurofibroma velikih razmera, koji su opisali Terzić i sar. [33].

Intratorakalne meningocele

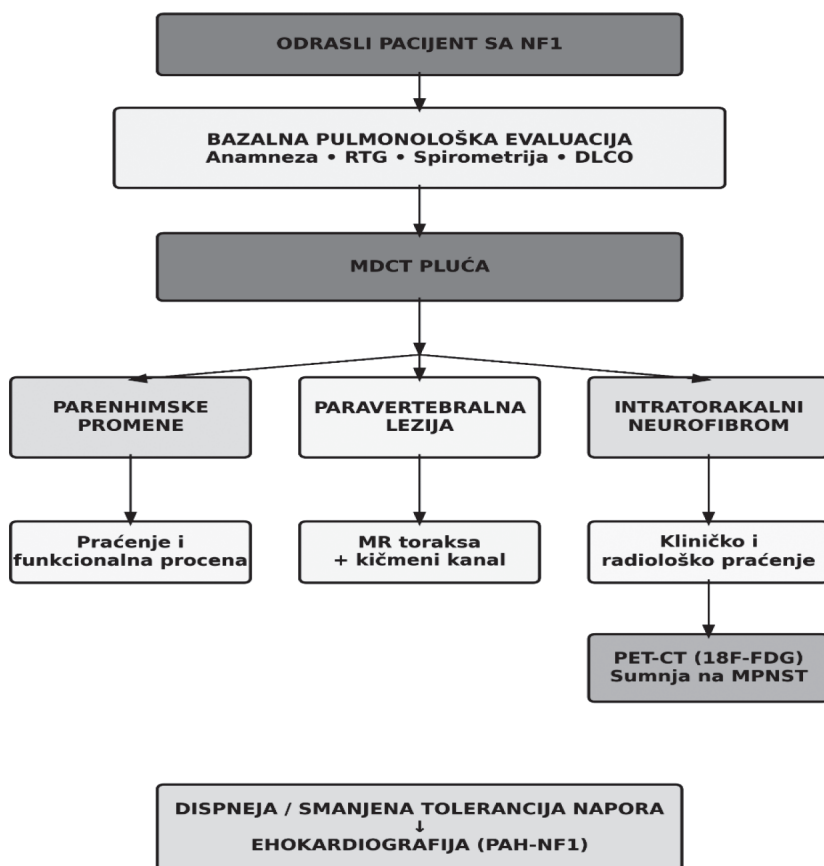
Intratorakalne meningocele nastaju protruzijom arahnoidnih cisti kroz proširene intervertebralne otvore usled mezodermalne displazije povezane sa NF1. Chen i sar. (2024) prikazuju bilateralne meningocele inicijalno pogrešno dijagnostikovane kao pleuralni izliv, stoga magnetna rezonanca pluća i toraksa sa prikazom spinalnog kanala mora biti uključena u dijagnostički algoritam pri svakom paravertebralnom cističnom nalazu kod NF1 pacijenta [17]. Mousavi i sar. (2026) i Elsayed i sar. (2022) prikazuju operativni izazov i histopatološku dijagnozu [18, 19]. Važno je naglasiti da meningocele ne zahtevaju biopsiju kada se magnetna rezonanca vrši u dijagnostičke svrhe jer biopsija može uzrokovati likvorsku fistulu.

Diferencijalna dijagnoza cističnih plućnih bolesti u NF1

Cistične promene kod NF1 zahtevaju sistemski diferencijalno dijagnostički pristup (Tabela 3). Ključna karakteristika NF-DLD je kombinacija apikalnih cisti i bula sa bazalnom retikulacijom, uz prisutne kliničke znake NF1. Alves Júnior i sar. (2019) naglašavaju da je CT superioran dijagnostički alat, ali da konačna dijagnoza NF-DLD ostaje klinička korelacija, jer ne postoji specifičan histološki ili serološki biomarker za ovu bolest [3].

Dijagnostički pristup i preporuke

Na osnovu pregleda dostupnih studija, predlaže se dijagnostički algoritam za pacijente sa NF1 (Grafikon 1).

Grafikon 1. Predloženi dijagnostički algoritam za odrasle pacijente sa NF1

Na osnovu sinteze dostupnih podataka, predlažemo da bazalna pulmonološka evaluacija pri postavljanju dijagnoze NF1 kod svih odraslih pacijenata obuhvati anamnezu, radiografiju grudnog koša, spirometriju i difuzijski kapacitet pluća. Smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća je rani marker parenhimske bolesti, često pre pojave strukturnih promena na CT-u [7].

Prema predloženom algoritmu, MDCT pluća predstavlja metodu izbora za detekciju plućnih promena. Karakteristični nalaz su bilateralne apikalne ciste i bule, centrolobularni emfizem u gornjim lobusima i bazalna retikulonodularna infiltracija [7, 22]. MDCT je superiorniji dijagnostički alat od radiografije [22].

Prema nalazu MDCT, dijagnostički algoritam se grana u tri pravca. Kod parenhimskih promena indikovani su praćenje i funkcionalna procena primenom spirometrije i merenja difuzijskog kapaciteta pluća. Kod paravertebralne lezije neophodna je magnetna rezonanca toraksa sa prikazom kičmenog kanala radi isključivanja

intratorakalne meningocele pre planiranja biopsije [17, 18, 19]. Kod intratorakalnog neurofibroma indikovano je kliničko i radiološko praćenje, a pri naglom rastu promena, pojavi bola ili neuroloških ispada, preporučuje se pozitronska emisijna tomografija radi procene rizika od maligne transformacije [24].

Ehokardiografija se predlaže kod svih NF1 pacijenata sa dispnejom, smanjenom tolerancijom na napor ili znacima desnostranog opterećenja srca, s obzirom na tešku prognozu PAH-NF1 i ograničen terapijski odgovor [6, 26].

Terapijski pristup i preporuke

- Prestanak pušenja predstavlja važnu preventivnu meru zbog poznatih štetnih efekata pušenja i mogućeg modifikujućeg uticaja na plućni fenotip NF1 [3, 7].
- Suportivna terapija NF-DLD uključuje oksigenoterapiju kod hronične respiratorne insuficijencije, bronhodilatatore kod opstruktivnog ventilatornog poremećaja i pulmološku rehabilitaciju. Specifična farmakoterapija ne postoji [2, 3].
- PAH-NF1 treba lečiti u specijalizovanim centrima. Standardna PAH terapija ima ograničen efekat [6, 26, 27], ali je treba primeniti u odsustvu alternativa. MEK inhibitori (selumetinib, mirdametinib) teorijski adresiraju signalni put RAS/MAPK i predstavljaju potencijalni pravac budućih istraživanja, za koji trenutno nema dovoljno kliničkih dokaza u lečenju PAH-NF1. Transplantaciju pluća treba rano razmotriti [2].
- Spontani pneumotoraks zahteva standardni pristup (torakalna drenaža, pleurodeza), ali kliničar mora biti svestan rekurentnog potencijala kod NF-DLD [8–13].
- Intratorakalni neurofibromi zahtevaju hiruršku resekciju kod simptomatskih ili brzorastućih masa, uz multidisciplinarnu onkološku evaluaciju [14, 15, 32]. Kod asimptomatskih pacijenata intratorakalne meningocele se konzervativno prate [17, 18, 19].

Ograničenja studije

Ovaj pregled literature ima nekoliko metodoloških ograničenja koja treba uzeti u obzir pri tumačenju zaključaka. Prvo, dostupne kohortne studije o plućnim manifestacijama NF1 mahom su retrospektivne, sprovedene u jednom centru i na relativno malim uzorcima, što ograničava mogućnost generalizacije nalaza. Drugo, ne postoje jedinstveni, međunarodno prihvaćeni dijagnostički kriterijumi za NF-DLD, zbog čega se prevalencija u različitim studijama kreće u rasponu od 10 do 20%, a poređenje rezultata između studija je otežano usled heterogenosti primenjenih dijagnostičkih metoda. Treće, pušenje kao konfaundirajući faktor nije dosledno kontrolisano u svim

analiziranim studijama, što otežava tumačenje nalaza o povezanosti NF-DLD i pušenja, centralnog predmeta aktivne naučne rasprave. Četvrto, značajan deo podataka o redim manifestacijama, spontanom pneumotoraksu, intratorakalnim meningocelama i vaskularnim komplikacijama, potiče isključivo iz prikaza slučajeva, koji po svojoj prirodi ne dozvoljavaju zaključivanje o prevalenciji i uzročno-posledičnim vezama. Peto, nije primenjena metodologija sistematskog pregleda (PRISMA protokol), što ovaj rad svrstava u kategoriju narativnog pregleda sa rizikom od selektivnog odabira literature. Navedena ograničenja ukazuju na potrebu za multicentričnim prospektivnim kohortnim studijama sa standardizovanim dijagnostičkim kriterijumima za NF-DLD, kao i za registar pacijenata sa NF1, koji bi omogućio praćenje toka svih plućnih manifestacija.

Zaključak

Ovaj pregled literature potvrđuje da su plućne manifestacije neurofibromatoze tip 1 raznovrsnije i klinički značajnije nego što je tradicionalno opisano. Pored difuzne plućne bolesti i plućne arterijske hipertenzije kao dobro poznatih entiteta, spontani pneumotoraks, intratorakalni neurofibromi sa malignom alteracijom u maligni tumor ovojnice perifernih nerava, intratorakalne meningocele i vaskularne komplikacije zahtevaju sistemski pristup.

Dostupni podaci snažno podržavaju koncept NF-DLD kao primarne plućne manifestacije NF1, dok pušenje verovatno predstavlja važan modifikator plućnog fenotipa i progresije bolesti. Plućna arterijska hipertenzija, povezana sa neurofibromatozom tip 1, nosi lošu prognozu sa petogodišnjim preživljavanjem ispod 50% i ograničenim odgovorom na standardnu vazodilatatornu terapiju. Inhibitori signalnog puta mitogenom aktivirane protein kinaze predstavljaju biološki opravdanu terapijsku opciju koja zahteva dalja klinička ispitivanja.

Preporučuje se rutinski skrining svih odraslih pacijenata sa neurofibromatozom tip 1, spirometrija i merenje difuzijskog kapaciteta pluća kao osnova, multislajсна kompjuterizovana tomografija pluća pri prvoj evaluaciji i kod simptomatskih pacijenata, ehokardiografija za skrining plućne arterijske hipertenzije i magnetna rezonanca toraksa kod paravertebralne lezije. Multidisciplinarni tim, koji uključuje izabranog lekara, pulmologa, kardiologa, radiologa i onkologa, predstavlja preduslov za optimalnu dijagnostiku i lečenje ovih pacijenata.

Literatura

1. Munakomi S, Singh AK. Neurofibromatosis Type 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
2. Reviron-Rabec L, Girerd B, Seferian A, Campbell K, Brosseau S, Bergot E, et al. Pulmonary complications of type 1 neurofibromatosis. *Rev Mal Respir*. 2016; 33(6): 460–473. doi:10.1016/j.rmr.2014.09.010
3. Alves Júnior SF, Zanetti G, Alves de Melo AS, Rodrigues RS, Marchiori E. Neurofibromatosis type 1: state-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med*. 2019; 149: 9–15. doi:10.1016/j.rmed.2019.01.002
4. Mançano AD. Neurofibromatosis type 1. *Radiol Bras*. 2022; 55(1): VII–VIII. doi:10.1590/0100-3984.2022.55.1e2
5. Vlatkovic Z, Repac V, Repac M. Značaj ranog otkrivanja neurofibromatoze. *Zdravstvena zaštita*. 2018; (2): 29–33.
6. Jutant EM, Jaïs X, Girerd B, Savale L, Ghigna MR, Perros F, et al. Phenotype and outcomes of pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(6): 843–852. doi:10.1164/rccm.202001-0105OC
7. Avanesov M, Well L, Laqmani A, Derlin T, Riccardi VM, Adam G, et al. Structural alteration of lung parenchyma in patients with NF1: a phenotyping study using multidetector computed tomography (MDCT). *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1): 29. doi:10.1186/s13023-021-01672-0
8. Sherfinski EI, Cooper MH. Spontaneous pneumothorax: a rare complication of neurofibromatosis type 1 associated diffuse lung disease. *Marshall J Med*. 2022; 8(4). doi:10.33470/2379-9536.1380
9. Lorentzen T, Madsen H, Lausten-Thomsen MJZ, Bygum A. Spontaneous pneumothorax as a clinical manifestation of neurofibromatosis type 1. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(3): e238694. doi:10.1136/bcr-2020-238694
10. Guerra M, Farinha I, Marado D. Spontaneous primary pneumothorax as a complication of neurofibromatosis type 1. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2023; 10(11): 004046. doi:10.12890/2023_004046
11. Paoloni-Giacobino A, Blouin JL, Nospikel T, Zgheib O. Recurrent spontaneous pneumothorax in an NF1 patient with a novel causative variant: broadening genotype-phenotype correlations. *BMJ Case Rep*. 2024; 17(5): e259475. doi:10.1136/bcr-2023-259475
12. Simamora HA, Djajalaksana S, Chozin IN, Erawati DR, Yudhanto HS, Damanik GRE, et al. Persistent pneumothorax in neurofibromatosis type-1. *J Respirasi*. 2026; 12(1): 64–70. doi:10.20473/jr.v12-I.1.2026.64-70
13. Hadzhiminev V. Rare causes of spontaneous pneumothorax: two case reports. *Trakia J Sci*. 2021; 19(2): 200–204. doi:10.15547/tjs.2021.02.015
14. Zhang Y, Cai H, Lv G, Li Y. A giant posterior mediastinal malignant peripheral nerve sheath tumor and benign neurofibroma in body surface: a case report. *BMC Surg*. 2021; 21(1): 128. doi:10.1186/s12893-021-01122-5

15. Pascoe HM, Antippa P, Irving L, Christie M, McCusker MW. Rare manifestation of neurofibromatosis type 1: a plexiform neurofibroma involving the mediastinum and lungs with endobronchial neurofibromata. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019; 63(1): 76–78. doi:10.1111/1754-9485.12802
16. Laatfa I, Lachraf H. Maladie de Von Recklinghausen révélée par une masse thoracique et des lésions kystiques pulmonaires. *Pan Afr Med J.* 2025; 52: 72. doi:10.11604/pamj.2025.52.72.49440
17. Chen N, Li W, Min L, Huang Q, Bian J. Neurofibromatosis type 1 with huge intrathoracic meningoceles misdiagnosed as pleural effusion: a case report and literature review. *J Cardiothorac Surg.* 2024; 19(1): 303. doi:10.1186/s13019-024-02819-3
18. Mousavi SR, Farrokhi MR, Salehpour F, Vosoughi F, Roohani M, Asadi-Pooya AA. Management of intrathoracic huge meningocele in a case of neurofibromatosis type-1. *Int Med Case Rep J.* 2026; 19: 578419. doi:10.2147/IMCRJ.S578419
19. Elsayed AA, Rajabian A, Nabi A, Du Plessis D, George KJ. Thoracic meningocele in patients with neurofibromatosis type 1: a review of literature with illustration of a novel surgical challenge, and insights from histology. *Interdiscip Neurosurg.* 2022; 30: 101624. doi:10.1016/j.inat.2022.101624
20. Panesar H, Pelz G, Mansour D. Intercostal artery aneurysm presenting as a spontaneous hemothorax in a patient with neurofibromatosis. *J Surg Case Rep.* 2024; 2024(3): rjad725. doi:10.1093/jscr/rjad725
21. Kanda T, Muneoka Y, Ito K, Nagahori M, Ohta T, Imai T, et al. An intercostal artery aneurysm rupture in a patient with neurofibromatosis type 1-associated gastrointestinal stromal tumor during sunitinib therapy. *Clin J Gastroenterol.* 2026; 19(2): 348–354. doi:10.1007/s12328-025-02274-0
22. Alves Júnior SF, Irion KL, de Melo ASA, Irion-Byington KL, Zanetti G, Marchiori E. Neurofibromatosis type 1: evaluation by chest computed tomography. *Radiol Bras.* 2021; 54(6): 375–380. doi:10.1590/0100-3984.2020.0150
23. Spinnato P, Facchini G, Tetta C, Ponti F, Barakat M, Brunati A, et al. Neurofibromatosis type-1-associated diffuse lung disease in children. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(11): 1760–1764. doi:10.1002/ppul.24481
24. Wang MX, Dillman JR, Guccione J, Khalatbari S, Khalatbari H, Koujok K, et al. Neurofibromatosis from head to toe: what the radiologist needs to know. *Radiographics.* 2022; 42(4): 1123–1144. doi:10.1148/rg.210235
25. Ilić A, Raljević S, Adžić T, Škodrić-Trifunović V, Stanimirović J. Lung parenchyma changes in neurofibromatosis type 1. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(2): 202–204. doi:10.2298/VSP141007146I
26. Santos MR, Pereira AM. Neurofibromatosis type 1 and pulmonary arterial hypertension: a case report. *Rev Port Cardiol.* 2022; 41(6): 511.e1–511.e5. doi:10.1016/j.repc.2019.05.018
27. Yagi S, Kadota M, Bando R, Miyamoto R, Morino H, Kakutani A, et al. Pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type 1: a case with a novel NF1 gene mutation. *Intern Med.* 2025; 64(5): 725–728. doi:10.2169/internalmedicine.3856-24

28. Nainani A, Buzacott H, Goh N. Neurofibromatosis type-1 lung disease complicated by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respirol Case Rep.* 2025; 13(3): e70137. doi:10.1002/rcr2.70137
29. Sarkar S, Girija A, Panigrahi MK. Neurofibromatosis 1-associated diffuse lung disease in an elderly man: a case report. *Egypt J Bronchol.* 2024; 18: 60. doi:10.1186/s43168-024-00311-z
30. Petković S, Petković S, Tadić Latinović L, Berendika J, Tubić B, Jungić S. A case report of malignant peripheral nerve sheath tumour of the left thigh and popliteal fossa with lungs, spleen, and brain dissemination related to neurofibromatosis type 1. *Scripta Medica.* 2022; 53(2): 165–9. doi:10.5937/scriptamed53-32417
31. Paul B, Upadhy P, Nadaf Z, Ganesh RN. A hidden rarity: incidental posterior mediastinal neurofibroma with middle mediastinal and lung parenchymal extension in a 20-year-old male with neurofibromatosis type 1. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2024; 66(4). doi:10.5005/jp-journals-11007-0133
32. Aziz N, Nabi W, Makhkamov S, Usama A, Elsherif Y, Sahni S. Cystic and emphysematous lung disease in neurofibromatosis type 1: a case report. *Radiol Case Rep.* 2025; 20(9): 4860–4864. doi:10.1016/j.radr.2025.06.044
33. Terzić Z, Radonjić D, Paunović M, Ljalević A, Bojić M. Large solitary encapsulated neurofibroma of upper arm: a case report. *Sanamed.* 2022; 17(1): 33–36. doi:10.5937/sanamed17-36810